PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 62106017 A

(43) Date of publication of application: 16 . 05 . 87 ·

(51) Int. CI

A61K 31/35
// C07D311/34

(21) Application number: 60245509

(22) Date of filing: 01 . 11 . 85

(71) Applicant:

YAMANOUCHI PHARMACEUT CO

LTD OGAWARA HIROSHI

(72) Inventor:

OGAWARA HIROSHI

WATANABE SHUNICHI

ITO TOKUKI

(54) ANTI-TUMOR AGENT

(57) Abstract:

PURPOSE: To provide an anti-tumor agent containing 5,7-dihydroxy-4'-substituted- isoflavone-2-carboxylic acid or its ethyl ester as an active component and having strong oncogene-originated tyrosine-specific phosphorylase-inhibiting activity.

CONSTITUTION: The

5,7-dihydroxy-4'-substituted-isoflavone-2-carboxylic acid of formula (R1 is OH or methoxy; R2 is carboxyl or ethoxycarbonyl) or its ethyl ester is used as an anti-tumor agent. The compound of formula I e.g. 5,7-dihydroxy-4'-methoxyisoflavone-2-carboxylic acid. formula inhibits compound strongly of oncogene-originated tyrosine-specific phosphorylase which is suspected to participate in then canceration of normal cell and the proliferation of cancer cell. Accordingly, the agent is useful for the prevention of carcinogenesis and remedy of cancer.

COPYRIGHT: (C)1987,JPO&Japio

爾日本国特許庁(JP)

①特許出頭公開:

⑤公開特許公報(A) 昭62-106017

௵Int Cl.⁴

鼓別記号

庁内整理哲号

每公開 昭和62年(1987)5月16日

A 61 K 31/35 # C 87 D 311/34 ADU

6640-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全3頁)

◎発明の名称 抗腫傷剤

②特 頤 昭50-245509

砂出 願 昭60(1985)11月1日

垫発 明 者 小 河 原

宏 東京都文京区湯島 2-33-9

伊発明者 渡辺

俊一

大宮市大字連招869-3

仓発 明 者 伊 薜

徳樹

岩槻市大字黑谷1017-12

①出 顧 人 山之内製薬株式会社 ②出 顧 人 小 河 原 宏 東京都中央区日本橋本町2丁目5番地1東京都文京区港島2-33-9

宏 東京都文京区湯島

迎代 理 人 弗理士 藤野 清也 外1名

月 畑 書

1. 発明の名称

抗胰岛朝

2. 特許請求の範囲

1. 一数式

(式中、Riは 水酸基 またはメトキシ基を、 Biは カルボキシ苺またはエトキ

シカルポニル差

を食味する。)

で示される 5.7 - ジヒドロキシー ギーイソフラボンー 2 - カルボ関またはそのエチルエルテルを有効成分とする抗粧馬削

- 2. 5.7ージとドロキシーバーメトキシインフラボンー2ーカルボン限を有効成分とする特許の前期第1項記載の抗糖時期
- 3. 5.7.4'ートリヒドロキシインフラボンー2

- カルボン酸を有効成分とする特許請求の範囲第1項記載の就履護期

- 4. 5. 7. 4'ートリヒドロキシインフラボンー 2 ーカルボン酸のエナルエステルを有効成分と する特許消水の範囲無し項記載の抗腫病剤
- 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、一般式

(式中、Pは 水散苗またはメトマシ基を、

形は カルボキシ蚤またはエトキ

シカルポニル番

を意味する。)

で示される 5.7ージヒドロキシー が一蹬換ー イソフラボンー 2 ーカルボン限またはそのエ チルエステルを有効成分とする抗験場別に関 する。

(従来の技術)

上記一段式で示される化台物は、Pがメトキッ治で且のPがニトキッカルギニル語である化を物を飲き、ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティー (Journal of the Chemical Society) 1852~1859 酉、1953 年 に記録されている公知化合物である。同文献は、イソフラギン化合物の新しい合成方法を報告しているので、イソフラボン化合物の薬理作用、珠に抗陸操作用については全く報告していない。

(発明の作用および効果)

本見明者等は、上記一般式で示される化合物が、強い筋速伝子由来チェンン特異的リン酸化群楽組止作用を有することをつきとめ、本発明を形成した。塩速伝子の中でチョシン特異的リン酸化酵素が関係して発電または塩油的増殖があると考えられている磁速伝子がある。

ニクトリラウス内態ウイルス (Bre), ニクトリタ Y Y 73 内値ウイルス (Tes), ネコガードナーラワシーに

列足方法:

ヒト上庆性強細胞増殖因子受容体(EGP レセプター、A431 細胞) ナロシザン特異的リン酸化酵混合性の測定法(エス・コウエン、シイ・カーペンター、エル・キング; ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー255 巻、4831~4842 頁 1980 年毎照)

ECFレセブローを多能に含むことの知られているとト上皮性癌細胞(A431細胞)より調整した細胞膜を酵素がとして用いた。 50 al 中に、20 mM Pipus - NaOH pH 7.2、1 Cm MM gCle。
3 mM M Cle、1 mM DTT。10 al [r-17P] ATP (2 m Cl/mmol)、A 131 細胞膜(タンパク量・10 ag)及び上記化合物(l)を含む反応被を5分間反応させたのち。反応を停止させ、反応放を8%ポリアクリルアミドグル電気液動ーオートラジオグラフィーで解析して、分子菌・17万の EGFレセプターのリン酸化の存無を調べる。さらにその EGFレセプターを切り出し、液体シンナレーン。ンカウンチーで放射能を

内限ウイルス (igr)、ネコスナイダータイレン内積ウイルス (ies)、ニワトリ 悪放内態 ウイルス (erb ま)。マウスアペルソン 白血気 ワイルス (sbl)。マウスモロー内陸ウイルス (zaus)、 ラット神経芽硬ウイルス (nec)。 さらに、上記 無遺伝子が、人間のいろいろな 低 おいても 発現されていることが 報告されている (たとえば、サイエンス、 224 巻、256 頁、1984 年)。

このように、福遺伝子由来チョンン特別的リン限野気活性は、正常細胞の钙化および無細胞の増殖に関与すると考えられているので、その野気活性を特異的に阻止できる化合物は、発循の子的および無治療に有用である。

以下、本発明の化合物の感達伝子由来チョシン特異的リン酸化酵素組止作用および意信を設明する。

① 窃遠伝子由来サロシン特異的リン酸化酵素 風止作用

超定することにより、リン酸化の程度を定金 した。

なお。 A431 細胞からの細胞延銷裂はつぎ の如く行った。

7%年齢児血河(ギブコ社製)を含むがんベッコーの MEM(日本水産開整)培物で培養した A431 細胞を集め、コーエンらの方法(スタンレイ・コーエン・ドロン・ウシロ、クリスタ・ストシェック、ミカエル・チンカーズ:ジャーナル オブ バイオロ ジカルケミストリー,257 巻,1523-1531 百1982年 参照)により細胞膜小胞を調整した。

朝定差果:

化合物([)のテロシン特異的リン酸化酵型に 対する健止作用

阻止作用 10 to (AR. fal.)
100
2.0
20

(従来の投術)

上記一般式で示される化せ物は、 Pがメトキン岩で且の Pがエトキシカルポニル 英である化 た物を飲き、 ジャーナル・オブ・ザ・クミカル・ソサエティー (Journal of the Chemical Society) 1852~1859 質、 1953 年 に記載されている 公知化合物である。 同文献は、イソフラボン化合物の新しい合成方法を報告しているので、イソフラボン化合物の薬館作用、 殊に抗腫瘍作用については全く報告していない。

(発明の作用および効果)

本見明者等は、上記一般式で示される化合物が、強い福波伝子由来チャンン等異的リン酸化群楽組止作用を有することをつきとめ、本発明を完成した。福途伝子の中でチャン特異的リン酸化酵素が関係して発酵または超離的情報である。 なサイルス由来循道伝子がある。

. ニクトリラウス内越ウイルス (Bre), ニクトリイン X 73 内磁ウイルス (Tes), ネコガードナーラウシー 管

列定方法:

ヒト上皮性癌 超跑 地理 因子 受容体 (EGP レセプター、 A43 L 細胞) サロシチン 特異的 9 ン 取化 降 混 舌性 の 削定 法 (エス・コウェン, ジイ・カーペンター。 エル・キング; ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー 255 巻、 483 1 ~ 4842 頁 1980 年 毎照)

EGFレセブゥーを多能を含むことの知られているでト上皮性無細胞(A431細胞)より調果した細胞膜を酵素感として用いた。 50 al 中化、20mM Pipus - NaOH pH 7.2、1 Cm MMgClt.
3mM MnClt. [mM DTT.] O-AM [r-ロP] ATP (2mCl/mmol), A431 細胞細胞膜(タンパク量10 ag)及び上記化合物(l)を含む反応散を5分類反応させたのち、反応を停止させ、反応液を8分ポリアクリルアミドゲル電気液動ーオートラジオグラフィーで解析して、分子量17万の EGFレセプターのリン酸化の育無を調べる。さらにそのEGFレセプターを切り出し、変体シンナレーン。ンカウンチーで放射能を

内限ウイルス(Igr)、ネコスナイダータイレン病類ウイルス(Igs)、コワトリ亜酸内態ウイルス(Ips)、コウトリ亜酸内態ウイルス(Into #)、マウスアベルソン自血気のイルス(Into #)、マウスモロニー内陸ウイルス(Into #)、ラット神経芳曜ウイルの(Into #)、 さらに、上記無遺伝子が、人間のいろいろな無においても発現されていることが報告されている(たとえば、サイエンス、224 巻、256 頁、1984 年)。

このように、福達伝子由来チロシン特易的リン様野素活性は、正常都認の穏化および番棚庭の増殖に関与すると考えられているので、その野素活性を特異的に阻止できる化合物は、発癌の子的および癌治療に有用である。

以下、本発明の化合物の癌遺伝子由来チョシン特異的リン酸化酵無腐止作用および意味を設明する。

① - 癌遺伝子由来チロシン特異的 りン酸化酵素 ・阻止作用

態度することにより、リン酸化の程度を定量 した。

なお。 A431 細胞からの細胞延過裂はつぎ の如く行った。

7 %年齢児血病(ギブコ社製)を含むずんベッコーの M E M (日本水産構要)培地で培養した A 4 3 1 細胞を焼め、コーエンのの方法(スタンレイ・コーエン、ヒロシ・ウシロ、クリスタ・ストシェック、ミカエル・チンカーズ:ジャーナル オブ バイオロ ジカルケミストリー,257 巻,1523-153 1 百,1982年金原)により細胞膜小胞を調整した。

郵定差果:

化合物([)のテロシン特異的リン酸化降率に 対する阻止作用

则定化合物	関止作用 10 to (AR fal)
A	100
В	2.0
C	2 0